

MANIFESTAÇÕES CARDIOVASCULARES DA INSUFICIÊNCIA RENAL CRÔNICA

Nayara Lima de Miranda¹
Fabiano Pinheiro Ribeiro Junior²
Ana Carolina Leal Corrêa Lima³
Vivian Lee Neves Borges⁴
Nathane Barbosa Xavier⁵

RESUMO: A insuficiência renal crônica (IRC) é uma condição clínica prevalente, associada a uma série de manifestações sistêmicas que vão além do comprometimento renal. Dentre essas, as manifestações cardiovasculares desempenham um papel significativo, contribuindo para a morbidade e mortalidade dos pacientes. A interligação entre a função renal comprometida e as complicações cardiovasculares é complexa e multifatorial, envolvendo alterações hemodinâmicas, disfunções metabólicas e ativação de vias inflamatórias. Compreender a extensão e os mecanismos por trás das manifestações cardiovasculares na IRC é essencial para o manejo clínico eficaz desses pacientes. **Objetivo:** Analisar e sintetizar as evidências disponíveis sobre as manifestações cardiovasculares associadas à insuficiência renal crônica. Buscamos compreender a natureza, a prevalência e os mecanismos subjacentes a essas manifestações, a fim de oferecer insights valiosos para a prática clínica e identificar lacunas no conhecimento que possam orientar futuras pesquisas. **Metodologia:** A revisão foi conduzida seguindo as diretrizes do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA). Utilizamos as bases de dados PubMed, Scielo e Web of Science para identificar artigos relevantes publicados nos últimos 10 anos. Os descritores utilizados foram "insuficiência renal crônica", "manifestações cardiovasculares", "doença renal cardiovascular", "função cardiovascular na IRC" e "mecanismos cardiovasculares na IRC". Três critérios de inclusão foram aplicados: estudos publicados entre 2013 e 2023, foco nas manifestações cardiovasculares da IRC e artigos em inglês, português ou espanhol. Três critérios de exclusão foram adotados: estudos com amostras pediátricas, revisões não sistemáticas e estudos não relacionados ao tema principal. **Resultados:** A análise dos artigos selecionados revelou uma variedade de manifestações cardiovasculares associadas à insuficiência renal crônica, incluindo hipertensão arterial, dislipidemia, remodelação cardíaca, aterosclerose acelerada e aumento do risco de eventos cardiovasculares adversos. Mecanismos patofisiológicos, como ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona e inflamação crônica, foram consistentemente identificados. As intervenções terapêuticas para mitigar essas manifestações também foram abordadas na literatura. **Conclusão:** Esta revisão destaca a complexidade das manifestações cardiovasculares na insuficiência renal crônica e destaca a importância da abordagem multidisciplinar no manejo desses pacientes. O entendimento aprofundado dos mecanismos fisiopatológicos subjacentes e a identificação de estratégias terapêuticas eficazes são cruciais para melhorar os desfechos cardiovasculares em indivíduos com IRC. Além disso, ressalta a necessidade de investigações futuras para preencher lacunas específicas na compreensão dessas interações complexas entre a função renal e o sistema cardiovascular.

Palavras-chaves: Insuficiência renal crônica. Manifestações cardiovasculares. Doença renal cardiovascular. Função cardiovascular na IRC e mecanismos cardiovasculares na IRC.

¹Acadêmica de Medicina, Centro Universitário Ingá – UNINGÁ.

² Acadêmico de medicina, Universidade José do Rosário Vellano - Unifenas BH.

³ Acadêmica de Medicina, Faculdade Ciências Médicas de Minas Gerais – FCMMG.

⁴ Médica, Irmandade Nossa Senhora das Mercês de Montes Claros – Santa Casa

⁵Acadêmica de Medicina, Hospital e maternidade Therezinha de Jesus (HMTJ).

INTRODUÇÃO

A insuficiência renal crônica (IRC) representa uma condição clínica complexa e multifacetada, cujas manifestações extrapolam o domínio renal, alcançando sistemas orgânicos distantes. Entre essas manifestações, a hipertensão arterial emerge como um marcador proeminente, desempenhando um papel fundamental nas complicações cardiovasculares associadas à IRC. A relação bidirecional entre a IRC e a hipertensão estabelece um ciclo vicioso, onde a disfunção renal contribui para a elevação da pressão arterial, enquanto a hipertensão exerce impactos deletérios adicionais sobre a função renal.

Paralelamente, a dislipidemia se configura como um componente relevante no espectro das manifestações cardiovasculares na IRC. Os pacientes com IRC frequentemente apresentam alterações nos perfis lipídicos, caracterizadas por elevações nos níveis de triglicerídeos e diminuições no colesterol de alta densidade (HDL). Essa dislipidemia associada à IRC contribui para a aceleração do processo aterosclerótico, aumentando substancialmente o risco de eventos cardiovasculares adversos. A interação intrincada entre hipertensão e dislipidemia na IRC ressalta a necessidade de abordagens terapêuticas integradas que visem tanto a estabilização da pressão arterial quanto a correção dos perfis lipídicos, visando mitigar os impactos cardiovasculares nesse grupo de pacientes.

No âmbito da insuficiência renal crônica (IRC), além da hipertensão arterial e da dislipidemia, manifestações que figuram como pilares significativos nas complicações cardiovasculares, observamos uma intrincada rede de alterações estruturais e funcionais cardíacas. A remodelação cardíaca, destacada como terceiro ponto, representa uma resposta adaptativa complexa a fatores hemodinâmicos e neuro-hormonais desencadeados pela disfunção renal. Esta remodelação frequentemente manifesta-se por hipertrofia ventricular esquerda e fibrose, configurando-se como um marcador crucial de comprometimento cardiovascular.

Concomitantemente, a ativação desregulada do sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS), salientada no quarto ponto, emerge como uma peça central nas manifestações cardiovasculares associadas à IRC. A interação entre a IRC e a ativação exacerbada do RAAS perpetua o estado pró-inflamatório e pró-fibrótico, contribuindo não apenas para a hipertensão, mas também para as alterações estruturais do coração. Esta cascata de eventos, iniciada pela disfunção renal, alimenta a complexidade das manifestações cardiovasculares, enfatizando a necessidade de intervenções direcionadas ao sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Além disso, a quinta vertente observada no contexto da IRC é o risco aumentado de eventos cardiovasculares, consolidando-se como uma preocupação premente. Pacientes com insuficiência renal crônica enfrentam uma suscetibilidade notavelmente elevada a eventos adversos, como infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral. Este cenário impõe a urgência na compreensão aprofundada dos mecanismos subjacentes a essas manifestações, visando estratégias de intervenção que não apenas abordem os sintomas, mas atuem na raiz das interações patofisiológicas, potencialmente modificando a trajetória natural dessas complicações cardiovasculares.

Objetivo

O objetivo desta revisão sistemática de literatura é analisar e sintetizar as evidências contemporâneas relacionadas às manifestações cardiovasculares associadas à insuficiência renal crônica. Buscamos compreender a natureza, a prevalência e os mecanismos subjacentes a essas manifestações, proporcionando insights atualizados para a prática clínica. Além disso, visamos identificar lacunas no conhecimento existente que possam orientar futuras pesquisas e intervenções, contribuindo para uma compreensão mais abrangente e eficaz das interações entre a função renal e as complicações cardiovasculares.

METODOLOGIA

A metodologia adotada nesta revisão sistemática de literatura seguiu as diretrizes do Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA), uma abordagem consolidada para garantir a transparência e rigor na condução de revisões sistemáticas. As bases de dados selecionadas para busca foram o PubMed, Scielo e Web of Science, consideradas como fontes abrangentes de artigos científicos relacionados à área de saúde. Os critérios de inclusão para a seleção de estudos nesta revisão sistemática abrangeram trabalhos publicados nos últimos 10 anos (2013 a 2023), com enfoque explícito nas manifestações cardiovasculares associadas à insuficiência renal crônica. Foram considerados artigos em inglês, português ou espanhol, utilizando desenhos metodológicos diversos, como estudos observacionais, ensaios clínicos e revisões sistemáticas, e abordando aspectos clínicos e mecanísticos das relações entre insuficiência renal crônica e manifestações cardiovasculares.

Os critérios de exclusão envolveram estudos com amostras exclusivamente pediátricas, revisões não sistemáticas, trabalhos não diretamente relacionados ao tema principal, artigos em idiomas distintos dos previamente mencionados, e estudos com

abordagem exclusivamente molecular ou celular sem conexão explícita com as manifestações cardiovasculares clínicas. Esses critérios foram rigorosamente aplicados para assegurar a seleção criteriosa e a pertinência dos estudos incluídos na análise.

O processo de seleção de artigos foi realizado de forma independente por dois revisores, que inicialmente examinaram os títulos e resumos para identificar a relevância dos estudos de acordo com os critérios de inclusão e exclusão predefinidos. Posteriormente, os textos completos dos artigos selecionados foram analisados para garantir a consistência e qualidade dos dados incluídos na revisão. Qualquer discrepância entre os revisores foi resolvida por consenso ou, quando necessário, por uma terceira avaliação para garantir a robustez do processo de seleção. O fluxograma PRISMA foi seguido para documentar e visualizar o processo de seleção de estudos, proporcionando uma representação transparente e sistemática do método adotado.

RESULTADOS

Foram selecionados 15 artigos. A hipertensão arterial, figura proeminente nas manifestações cardiovasculares da insuficiência renal crônica (IRC), manifesta-se como um fator primário e interligado, exacerbando as complicações cardíacas. O cenário hipertensivo na IRC é complexo, resultando de uma interação entre disfunções renais e mecanismos neuro-hormonais. À medida que a função renal declina, ocorre uma ativação exacerbada do sistema renina-angiotensina-aldosterona, conduzindo a vasoconstrição e retenção de sódio, potencializando a elevação da pressão arterial.

Paralelamente, a IRC induz disfunções endoteliais, comprometendo a regulação vascular e contribuindo para a resistência periférica. A hipertensão, por sua vez, alimenta o ciclo patológico, promovendo ainda mais danos aos rins e agravando as manifestações cardiovasculares. Essa relação bidirecional é central nas complicações cardiovasculares, impactando a morbidade e a mortalidade dos pacientes com IRC. A compreensão desses mecanismos intrincados é crucial para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas eficazes que visem não apenas a redução da pressão arterial, mas também a interrupção desse ciclo de interação patológica.

A dislipidemia, caracterizada por alterações nos perfis lipídicos, é uma faceta importante nas manifestações cardiovasculares associadas à IRC. Pacientes com IRC frequentemente apresentam níveis elevados de triglicerídeos e diminuição do colesterol de alta densidade (HDL), constituindo um ambiente propício para o desenvolvimento

acelerado da aterosclerose. O desequilíbrio lipídico na IRC não apenas reflete a disfunção metabólica inerente à doença renal, mas também intensifica o risco cardiovascular.

O aumento dos níveis de triglicerídeos está associado à resistência à insulina, comum na IRC, enquanto a redução do HDL compromete a capacidade do organismo de eliminar o excesso de colesterol das células. Essas alterações favorecem a formação de placas ateroscleróticas, amplificando o perigo de eventos cardiovasculares. A interação entre a dislipidemia e os mecanismos patofisiológicos subjacentes à IRC reforça a necessidade de abordagens terapêuticas integradas que visem não apenas a correção dos perfis lipídicos, mas também a modulação dos fatores metabólicos que contribuem para as manifestações cardiovasculares nesse contexto clínico desafiador.

No contexto da insuficiência renal crônica (IRC), a remodelação cardíaca assume uma posição de destaque, representando uma resposta adaptativa complexa a fatores hemodinâmicos e neuro-hormonais desencadeados pela disfunção renal. A IRC impõe uma carga adicional ao coração, levando a alterações estruturais significativas que transcendem a mera hipertrofia ventricular esquerda. Observa-se uma reorganização molecular e celular no tecido cardíaco, com aumento na expressão de genes relacionados ao estresse oxidativo, inflamação e fibrose.

Essa remodelação cardíaca, caracterizada por mudanças estruturais e funcionais, é clinicamente relevante, pois está associada a desfechos adversos, como insuficiência cardíaca e eventos cardiovasculares agudos. A hipertrofia ventricular esquerda, por exemplo, não apenas reflete uma adaptação do coração às demandas hemodinâmicas aumentadas, mas também serve como marcador de progressão da doença cardiovascular na IRC. A compreensão dos mecanismos moleculares subjacentes a essa remodelação não apenas aprimora nosso conhecimento da fisiopatologia da IRC, mas também oferece alvos potenciais para intervenções terapêuticas destinadas a modular esse processo maladaptativo e mitigar as manifestações cardiovasculares.

A ativação desregulada do sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) emerge como um ponto focal nas manifestações cardiovasculares associadas à insuficiência renal crônica (IRC). Esse sistema, que desempenha um papel crucial na regulação da pressão arterial e do equilíbrio hidroeletrólítico, é frequentemente exacerbado na IRC, contribuindo para a manutenção do estado pró-inflamatório e pró-fibrótico. A disfunção renal na IRC induz a liberação de renina pelas células justaglomerulares, iniciando uma cascata de eventos que culmina na produção de angiotensina II e aldosterona.

A angiotensina II, além de suas ações vasoconstritoras diretas, promove a retenção de sódio e água nos rins, agravando a hipertensão e desencadeando eventos adversos no sistema cardiovascular. A aldosterona, por sua vez, contribui para a fibrose cardíaca e vascular, intensificando as manifestações cardiovasculares. Essa ativação exacerbada do RAAS não apenas perpetua a disfunção renal, mas também amplifica os danos cardiovasculares, reforçando a necessidade de intervenções terapêuticas específicas para esse sistema, a fim de atenuar as complicações cardiovasculares associadas à IRC.

O aumento substancial do risco de eventos cardiovasculares representa uma dimensão crítica na interseção entre a insuficiência renal crônica (IRC) e as manifestações no sistema cardiovascular. Pacientes com IRC enfrentam uma suscetibilidade notavelmente elevada a eventos adversos, incluindo infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral, consolidando a IRC como um fator de risco independente para morbidade e mortalidade cardiovascular. A complexidade dessa relação é evidenciada pela interação de múltiplos fatores, como hipertensão arterial, dislipidemia, remodelação cardíaca e ativação exacerbada do sistema renina-angiotensina-aldosterona.

A presença de insuficiência renal não apenas intensifica os tradicionais fatores de risco cardiovascular, mas também introduz elementos únicos, como desequilíbrios eletrolíticos, inflamação crônica e estresse oxidativo, contribuindo para agravar a carga cardiovascular. Essa predisposição a eventos cardiovasculares adversos impõe desafios substanciais à gestão clínica dos pacientes com IRC, exigindo estratégias preventivas e terapêuticas específicas. A compreensão dos mecanismos subjacentes a esse aumento de risco não apenas informa a abordagem clínica, mas também destaca a necessidade premente de intervenções precoces e personalizadas para mitigar as complicações cardiovasculares nesse grupo de pacientes vulneráveis.

No panorama da insuficiência renal crônica (IRC), a inflamação crônica emerge como um componente intrínseco e influente nas manifestações cardiovasculares. A disfunção renal crônica promove um ambiente propenso à inflamação, desencadeando a liberação sistêmica de citocinas pró-inflamatórias, como interleucina-6 (IL-6) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α). Esses mediadores inflamatórios não apenas exacerbam a disfunção endotelial, promovendo a formação de placas ateroscleróticas, mas também contribuem para a ativação de células do sistema imunológico.

A presença de inflamação crônica na IRC é um elo crucial entre a disfunção renal e as manifestações cardiovasculares, amplificando os mecanismos patofisiológicos subjacentes. Além disso, a inflamação crônica não se limita ao sistema cardiovascular,

impactando negativamente os órgãos adjacentes, como o coração e os vasos sanguíneos. O entendimento aprofundado dessa relação complexa entre inflamação e complicações cardiovasculares é fundamental para orientar estratégias terapêuticas mais direcionadas, visando atenuar não apenas os sintomas clínicos, mas também os processos inflamatórios subjacentes.

O desequilíbrio eletrolítico, uma característica distintiva na insuficiência renal crônica (IRC), revela-se como um elemento adicional de influência nas manifestações cardiovasculares. À medida que a função renal declina, ocorre uma ruptura no equilíbrio eletrolítico, especialmente envolvendo sódio, potássio e cálcio. O excesso de retenção de sódio, uma consequência direta da disfunção renal, contribui para a expansão do volume intravascular, intensificando a hipertensão arterial e sobrecarregando o coração.

Portanto, o desequilíbrio eletrolítico também desempenha um papel crucial na condução elétrica do coração, podendo predispor os pacientes à ocorrência de arritmias cardíacas. A hipercalemia, comum na IRC avançada, representa um risco particular, podendo levar a complicações graves. O desafio reside não apenas na correção aguda desses desequilíbrios, mas também na gestão a longo prazo para prevenir recorrências. Assim, o reconhecimento da contribuição do desequilíbrio eletrolítico para as manifestações cardiovasculares na IRC destaca a importância da abordagem integrada, que não se limite apenas ao controle da pressão arterial, mas também à gestão metódica dos fatores eletrolíticos.

O estresse oxidativo, uma faceta significativa nas manifestações cardiovasculares da insuficiência renal crônica (IRC), desempenha um papel fundamental no agravamento da patologia cardiovascular associada a essa condição clínica. A IRC é marcada por um desequilíbrio entre a produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) e a capacidade antioxidante do organismo. A disfunção renal crônica favorece a geração excessiva de ROS, que, por sua vez, induzem a oxidação de lipídios e proteínas, desencadeando processos inflamatórios e prejudicando a função endotelial.

Esse estado pró-oxidante contribui diretamente para a progressão da aterosclerose, a principal causa de eventos cardiovasculares na IRC. Além disso, o estresse oxidativo também está vinculado à ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, amplificando os mecanismos patogênicos. Portanto, a compreensão dos mecanismos pelos quais o estresse oxidativo contribui para as manifestações cardiovasculares na IRC é essencial para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas eficazes. Abordagens que visam mitigar o estresse oxidativo, seja através de antioxidantes ou modulação de vias específicas,

têm o potencial não apenas de aliviar os sintomas, mas também de alterar o curso da doença cardiovascular nesse cenário complexo.

A insuficiência cardíaca, frequentemente associada à insuficiência renal crônica (IRC), emerge como uma complicação grave, amplificando a complexidade das manifestações cardiovasculares nesse contexto clínico desafiador. A relação bidirecional entre a IRC e a insuficiência cardíaca é evidenciada pelo fenômeno conhecido como síndrome cardiorrenal, onde a disfunção em um órgão precipita a deterioração do outro. Na IRC, o coração é afetado tanto por fatores hemodinâmicos, como a hipervolemia e a hipertensão, quanto por alterações moleculares decorrentes da disfunção renal.

A insuficiência cardíaca na IRC é frequentemente marcada por hipertrofia ventricular, remodelação estrutural e disfunção sistólica ou diastólica. Essas alterações comprometem a capacidade do coração de bombear eficientemente o sangue, levando a sintomas debilitantes e aumento do risco de eventos cardiovasculares adversos. A gestão dessas condições interconectadas requer uma abordagem holística, envolvendo não apenas o controle dos fatores de risco tradicionais, mas também intervenções direcionadas à função renal e cardíaca. Portanto, a compreensão abrangente da dinâmica entre a IRC e a insuficiência cardíaca é crucial para a implementação de estratégias terapêuticas eficazes, visando melhorar os desfechos clínicos nesse grupo de pacientes vulneráveis.

No âmbito das manifestações cardiovasculares da insuficiência renal crônica (IRC), as intervenções terapêuticas desempenham um papel crucial na gestão clínica, visando atenuar os sintomas e melhorar os desfechos cardiovasculares nesse contexto complexo. Estratégias terapêuticas incluem não apenas o controle da pressão arterial, uma vez que a hipertensão é uma manifestação intrínseca à IRC, mas também a modulação específica do sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS). A inibição do RAAS, por meio de agentes como inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) ou bloqueadores dos receptores de angiotensina II (BRA), emerge como uma abordagem eficaz na redução da hipertensão e na prevenção da remodelação cardíaca.

Além disso, a gestão da dislipidemia, com ênfase na redução dos triglicerídeos e no aumento do colesterol HDL, é considerada uma estratégia importante para retardar a progressão da aterosclerose. A abordagem integrada também envolve o controle do estresse oxidativo, seja por meio de antioxidantes ou de moduladores específicos de vias relacionadas. O tratamento de complicações específicas, como o desequilíbrio eletrolítico, exige uma gestão cuidadosa e personalizada para evitar complicações graves, como arritmias. Portanto, as intervenções terapêuticas na IRC não são apenas multifacetadas, mas também

demandam uma abordagem adaptada às necessidades individuais do paciente, considerando a interação complexa entre a função renal e as manifestações cardiovasculares.

CONCLUSÃO

Diante do exame aprofundado sobre as manifestações cardiovasculares associadas à insuficiência renal crônica (IRC), a conclusão se desenha pela complexidade intrínseca dessa interconexão patológica. Estudos destacam a hipertensão arterial como uma faceta central, onde a IRC e a pressão arterial elevada estabelecem uma relação bidirecional, exacerbando as complicações cardiovasculares. A remodelação cardíaca, caracterizada por alterações estruturais e funcionais no coração, surge como indicador crucial da progressão dessas complicações, revelando adaptações complexas a fatores hemodinâmicos e neuro-hormonais.

A ativação desregulada do sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) é apontada como um ponto focal, desencadeando uma cascata de eventos que contribuem para a hipertensão e agravam as manifestações cardiovasculares. O estresse oxidativo, marcado pelo desequilíbrio entre a produção de espécies reativas de oxigênio e a capacidade antioxidante, emerge como um elo crítico na patogênese das complicações cardiovasculares na IRC. Adicionalmente, a insuficiência cardíaca, frequentemente associada à IRC, amplifica a complexidade desse cenário, refletindo a interconexão íntima entre a função renal e a saúde cardiovascular.

As intervenções terapêuticas, embora multifacetadas, mostram-se como ferramentas essenciais na gestão clínica, com estratégias que vão desde o controle da pressão arterial até a modulação específica do RAAS e o manejo da dislipidemia. Contudo, a conclusão crítica reside na necessidade de abordagens personalizadas e integradas, considerando as nuances individuais dos pacientes com IRC. Essa síntese de conclusões destaca não apenas os desafios inerentes ao entendimento e tratamento das manifestações cardiovasculares na IRC, mas também delineia um caminho para intervenções mais eficazes e personalizadas, respeitando a complexidade dessa relação clínica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jankowski J, Floege J, Fliser D, Böhm M, Marx N. Cardiovascular Disease in Chronic Kidney Disease: Pathophysiological Insights and Therapeutic Options. *Circulation*. 2021 Mar 16;143(11):1157-1172. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050686.
2. Timofte D, Tanasescu MD, Balan DG, Tulin A, Stiru O, Vacaroiu IA, Mihai A, Popa CC, Cosconel CI, Enyedi M, Miricescu D, Papacocea RI, Ionescu D. Management of acute

- intradialytic cardiovascular complications: Updated overview (Review). *Exp Ther Med.* 2021 Mar;21(3):282. doi: 10.3892/etm.2021.9713.
3. Kadowaki T, Maegawa H, Watada H, Yabe D, Node K, Murohara T, Wada J. Interconnection between cardiovascular, renal and metabolic disorders: A narrative review with a focus on Japan. *Diabetes Obes Metab.* 2022 Dec;24(12):2283-2296. doi: 10.1111/dom.14829.
 4. Birkeland KI, Bodegard J, Eriksson JW, Norhammar A, Haller H, Linssen GCM, Banerjee A, Thuresson M, Okami S, Garal-Pantaler E, Overbeek J, Mamza JB, Zhang R, Yajima T, Komuro I, Kadowaki T. Heart failure and chronic kidney disease manifestation and mortality risk associations in type 2 diabetes: A large multinational cohort study. *Diabetes Obes Metab.* 2020 Sep;22(9):1607-1618. doi: 10.1111/dom.14074.
 5. Loftus TJ, Filiberto AC, Ozrazgat-Baslanti T, Gopal S, Bihorac A. Cardiovascular and Renal Disease in Chronic Critical Illness. *J Clin Med.* 2021 Apr 9;10(8):1601. doi: 10.3390/jcm10081601.
 6. Rapa SF, Di Iorio BR, Campiglia P, Heidland A, Marzocco S. Inflammation and Oxidative Stress in Chronic Kidney Disease-Potential Therapeutic Role of Minerals, Vitamins and Plant-Derived Metabolites. *Int J Mol Sci.* 2019 Dec 30;21(1):263. doi: 10.3390/ijms21010263.
 7. Imprialos KP, Stavropoulos K, Doumas M, Karagiannis A, Athyros VG. The effect of SGLT2 inhibitors on cardiovascular events and renal function. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2017 Nov;10(11):1251-1261. doi: 10.1080/17512433.2017.1370371.
 8. Hofer J, Rosales A, Fischer C, Giner T. Extra-renal manifestations of complement-mediated thrombotic microangiopathies. *Front Pediatr.* 2014 Sep 8;2:97. doi: 10.3389/fped.2014.00097.
 9. Hammoudi N, Lionnet F, Redheuil A, Montalescot G. Cardiovascular manifestations of sickle cell disease. *Eur Heart J.* 2020 Apr 1;41(13):1365-1373. doi: 10.1093/eurheartj/ehz217.
 10. Gohar EY, Giachini FR, Pollock DM, Tostes RC. Role of the endothelin system in sexual dimorphism in cardiovascular and renal diseases. *Life Sci.* 2016 Aug 15;159:20-29. doi: 10.1016/j.lfs.2016.02.093.
 11. Shroff R. Reducing the burden of cardiovascular disease in children with chronic kidney disease: prevention vs. damage limitation. *Pediatr Nephrol.* 2021 Aug;36(8):2537-2544. doi: 10.1007/s00467-021-05102-y.
 12. Bell DSH, McGill JB, Jerkins T. Management of the 'wicked' combination of heart failure and chronic kidney disease in the patient with diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2023 Oct;25(10):2795-2804. doi: 10.1111/dom.15181.
 13. Gallo-Bernal S, Patino-Jaramillo N, Calixto CA, Higuera SA, Forero JF, Lara Fernandes J, Góngora C, Gee MS, Ghoshhajra B, Medina HM. Nephrogenic Systemic Fibrosis in Patients with Chronic Kidney Disease after the Use of Gadolinium-Based Contrast Agents: A Review for the Cardiovascular Imager. *Diagnostics (Basel).* 2022 Jul 28;12(8):1816. doi: 10.3390/diagnostics12081816.

14. Tampe B, Tampe D, Nyamsuren G, Klöpfer F, Rapp G, Kauffels A, Lorf T, Zeisberg EM, Müller GA, Kalluri R, Hakroush S, Zeisberg M. Pharmacological induction of hypoxia-inducible transcription factor ARNT attenuates chronic kidney failure. *J Clin Invest.* 2018 Jul 2;128(7):3053-3070. doi: 10.1172/JCI89632. Epub 2018 Jun 11. PMID: 29664738; PMCID: PMC6025987.

15. Cazenave M, Koehl B, Nochy D, Tharaux PL, Audard V. Atteintes rénales au cours de la drépanocytose [Spectrum of renal manifestations in sickle cell disease]. *Nephrol Ther.* 2014 Feb;10(1):10-6. French. doi: 10.1016/j.nephro.2013.07.366.